

их раствором Ш-П.

**Выводы.** Кариеспрофилактическая эффективность предложенного комплекса за 2 года наблюдений составила 28,05 %. Через год индекс кровоточивости Mulleman в основной группе был в 2 раза меньше, чем в группе сравнения, распространённость симптома воспаления (РМА, %) – в 2,6 раз меньше, а индекс гигиены Silness-Loe – в 1,54 раза. Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса позволило нормализовать функциональное состояние микрокапиллярного русла десны и барьерную защиту ее от прокрашивания красителем Ш-П и, следовательно, микробного фактора.

#### Список литературы

1. Вейсгейм Л. Д. Состояние полости рта у работников химического производства / Л. Д. Вейсгейм, Е. В. Люмкис // Новое в стоматологии. – 2004. – № 5. – С. 74–76.
2. Влияние стажа работы на производстве с вредными условиями труда на состояние зубочелюстной системы / Я. Н. Гарус, Г. Л. Сорокоумов, А. Я. Лернер [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2005. – № 4. – С. 25–28.
3. Гаффаров С. А. Состояние функциональных показателей тканей полости рта у рабочих химической промышленности Ферганы / С. А. Гаффаров, С. С. Агзамходжаев // Рос. стоматол. журн. – 2004. – № 1. – С. 39–41.
4. Bujak-Pietrek S. Dust concentration analysis in non-coal mining. Exposure evaluation based on measurements performed by occupational hygiene laboratories in the years 2001-2005 in Poland / S. Bujak-Pietrek, U. Mikołajczyk, I. Szadkowska-Stańczyk // Med Pr. – 2011. – V. 62, № 2. – P. 113–125.
5. Dautov F. F. Impact of working conditions at a general mechanical rubber goods plant on dental morbidity in its workers / F. F. Dautov, M. V. Filippova // Gig. Sanit. – 2008. – №2. – P. 57–60.
6. Патент 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.
7. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.

#### REFERENCES

1. Veysgeym L.D., Lyumkis E.V. Oral health workers chemical production. *Novoe v stomatologii*. 2004; 5: 74–76.
2. Garus Ya.N., Sorokoumov G.L., Lerner A.Ya., Babenkov D.N., Zakharov P.A. Influence of length of service in the production of hazardous conditions on the state of the dental system. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2005;4:25–28.
3. Gaffarov S.A., Agzamkhodzhaev S.S. State of functional indicators of oral tissues in Ferghana Chemical Workers. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2004;1:39–41.
4. Bujak-Pietrek S. Mikołajczyk U., Szadkowska-Stańczyk I. Dust concentration analysis in non-coal mining. Exposure evaluation based on measurements performed by occupational hygiene laboratories in the years 2001-2005 in Poland. *Medycyna pracy*. 2011;62(2):113–125.
5. Dautov F.F., Filippova M.V. Impact of working conditions at a general mechanical rubber goods plant on dental morbidity in its workers. *Gig. Sanit*. 2008;2:57-60.
6. Den'ga O. V., Den'ga E. M., Den'ga A.E. Patent №47096 Ukraine, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09529. Method of evaluation of the functional state of the channel lining mikrokapilyarnoho gum; publ. 11.01.10, Bul. № 1.
7. Den'ga O. V., Den'ga E. M., Den'ga A.E. Patent №46671 Ukraine, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09531. Method of quantifying inflammation in periodontal tissues ; publ. 25.12.09, Bul. № 24.

Поступила 03.11.14

УДК (616.31-084+577.217):669.013.5

О. В. Деньга, д. мед. н.,<sup>1</sup> А. В. Гавришук,<sup>2</sup>  
Т. Г. Вербицкая, к. б. н.<sup>3</sup>

Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины»<sup>1</sup>  
Одесский национальный медицинский университет<sup>2</sup>  
ООО «Гермедтех»<sup>3</sup>

### ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА К ОСНОВНЫМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

*Методом полимеразной цепной реакции на клетках буккального эпителия у рабочих металлургического производства оценивались аллельные варианты генов детоксикации (CYP1A1, CYP3A4, GSTM1); генов метаболизма костной ткани (Col1A1 Sp1 G>T, CTR(CALCR) C11377T, CASR(A986S), MMP1 (-1607insG), ER-L:Pvu2.:Xba1, DSPP(g.49C>T)), провоспалительных генов (TNF G(-308)A (rs1800629), IL-10 -1082G/A). Показано, что имеющиеся нарушения в этих генах, провоцирующие развитие стоматологической патологии, требуют разработки методов профилактики, основанных на изучении этих нарушений.*

**Ключевые слова:** металлургическое производство, аллельные варианты генов, стоматологическая патология.

О. В. Деньга,<sup>1</sup> А. В. Гавришук,<sup>2</sup> Т. Г. Вербицкая<sup>3</sup>

Державна установа «Інститут стоматології Національної академії медичних наук України»<sup>1</sup>  
Одеський національний медичний університет<sup>2</sup>  
ТОВ «Гермедтех»<sup>3</sup>

### ОЦІНКА ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ ПРАЦІВНИКІВ МЕТАЛУРГІЙНОГО ВИРОБНИЦТВА ДО ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Методом полімеразної ланцюгової реакції на клітинах буккального епітелію у робітників металургійного виробництва оцінювалися алельні варіанти генів детоксикації (CYP1A1, CYP3A4, GSTM1); генів метаболізму кісткової тканини (Col1a1 Sp1 G>T, CTR(CALCR) C11377T, CASR(A986S), MMP1 (-1607insG), ER-L:Pvu2.:Xba1, DSPP(g.49C>T)) і прозапальних генів (TNF G(-308) A (rs1800629), IL-10 -1082G/A). Показано, що наявні порушення в цих генах, що провокують розвиток стоматологічної патології, вимагають розробки методів профілактики, заснованих на вивченні цих порушень.*

**Ключові слова:** металургійне виробництво, алельні варіанти генів, стоматологічна патологія.

О. V. Denga,<sup>1</sup> A. V. Gavrishchuk,<sup>2</sup> T. G. Verbitskaya<sup>3</sup>

State Establishment “The Institute of Stomatology of the National academy of medical science of Ukraine”<sup>1</sup>  
LTD «Germedteh»<sup>3</sup>

### GENETIC EVALUATION OF METALLURGICAL PRODUCTION WORKERS PREDISPOSITION TO THE PRINCIPAL STOMATOLOGICAL DISEASES

#### ABSTRACT

*Hazardous conditions of metallurgical production can lead to violations of genetic processes, in particular the processes of*

body detoxification, amelo- and dentinogenesis and others that leads to dental disease, the nature and origin of which must be considered in the development of prevention and treatment programs.

**The aim** of the study was to estimate the molecular and genetic evaluation of functionally important genes polymorphisms of detoxification, bone metabolism and anti-inflammatory genes in the metallurgical industry workers.

**Materials and methods.** On workers of metallurgical production buccal cells were carried out molecular genetic studies of genetic predisposition to various dental diseases.

**The results. Conclusions.** Polymerase chain reactions were evaluated allelic variants of genes detoxification (CYP1A1, CYP3A4, GSTM1); genes of bone metabolism (Sol1A1 Sp1 G>T, CTR (CALCR) C11377T, CASR (A986S), MMP1 (-1607insG), ER-L: Pvu2.; Xba1, DSPP (g.49C>T)), proinflammatory genes (TNF G (-308) A (rs1800629), IL-10 -1082G / A). It is shown that existing violations in these genes that provoke the development of dental disease, require the development of methods of prevention, based on the study of these disorders.

**Keywords:** metallurgical production, allelic variants of genes, dental pathology.

Одно из ведущих мест по уровню профессиональной заболеваемости и временной нетрудоспособности рабочих занимает металлургическое производство. Оно относится к отрасли промышленности с наиболее тяжелыми, опасными и вредными условиями труда, которые оказывают прямое воздействие на функциональные системы организма, изменяют гомеостаз, нервно-гуморальную регуляцию в нем и приводят к патологическим изменениям в полости рта [1-4]. Вредные условия металлургического производства могут приводить к генетическим нарушениям, в частности процессов детоксикации организма, амелогенеза и других, что приводит и к стоматологической патологии, характер и происхождение которой необходимо учитывать при разработке лечебно-профилактических программ.

**Цель исследования.** Молекулярно-генетическая оценка функционально значимых полиморфизмов генов детоксикации, костного метаболизма и провоспалительных генов у рабочих металлургической промышленности.

Таблица 1

Полиморфизм генов детоксикации CYP1A1, CYP3A4, GSTM1

№	Клиника	Полиморфизм генов		
		Cyp1A1	Cyp3A4	GSTM1
		A1506G	A(-277)G	+ (0)
1	Генерализованный пародонтит, множественный кариес	AA	AA	(0)
2	Генерализованный гингивит, множественный кариес, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата	AA	AA	+
3	Генерализованный пародонтит, средний кариес	AA	AA	(0)
4	Множественный кариес, пародонтит II ст., диабет	AA	AA	(0)
5	Генерализованный гингивит, множественный кариес	AA	AA	+
6	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата (артроз)	AA	AA	+
7	Множественный кариес, пародонтоз, диабет	AA	AA	(0)
8	Средний кариес, пародонтит I ст.	AA	AA	+
9	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., нарушения опорно-двигательного аппарата (артроз)	AA	AA	+
10	Генерализованный гингивит, средний кариес, сухость во рту	AA	AA	+

**Материалы и методы.** У 10-ти рабочих сталелитейного цеха Днепропетровского завода «Интерпайп сталь» были взяты со щеки соскобы буккального эпителия для молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5] генной предрасположенности к различной стоматологической патологии.

Оценивались аллельные варианты генов детоксикации (CYP1A1, CYP3A4, GSTM1), генов метаболизма костной ткани (Col1A1 Sp1 G>T, CTR(CALCR) C11377T, CASR(A986S), MMP1(-1607insG), ER-L:Pvu2.;Xba1, DSPP(g.49C>T)), провоспалительных генов (TNF G(-308)A (rs1800629), IL-10 -1082G/A).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследований аллельного полиморфизма генов детоксикации представлены в табл. 1.

Результаты исследования показали, что в изучаемой группе рабочих гены Cyp1A1 и Cyp3A4, относя-

щиеся к первой фазе детоксикации, являются нормально функционирующими генами. Гены второй фазы детоксикации – GSTM1 у 60 % рабочих исследованной группы были представлены также функциональными, а 40 % имели нулевой генотип. Высокая активность генов ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков (Cyp1A1 и Cyp3A4) и сниженная активность генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (нулевой генотип GSTM1) предполагают низкую степень обезвреживания клеток организма от токсинов, вследствие недостаточного уровня ферментов детоксикации в организме. Активные метаболиты ксенобиотиков, полученные в первой фазе биотрансформации, не в полной мере претерпевают обезвреживание в клетках во второй фазе биотрансформации, вследствие чего развиваются процессы перекисного окисления липидов клеточной мембраны. У индивидуумов с наследст-

венно ослабленным генотипом инактивация ксенобиотиков происходит особенно медленно, что оказывает вредное воздействие на организм. У рабочих, имевших нулевой аллель гена GSTM1, был выявлен множественный кариес и генерализованный пародон-

тит независимо от стажа работы. Нулевой аллель GSTM1 модулирует и течение аллергических реакций. Нулевой генотип GSTM1 может повышать канцерогенный эффект и вероятность проявления других генетических факторов риска.

Таблица 2

**Полиморфизм генов метаболизма костной ткани**

№	Клиника	Полиморфизм генов							
		Col1A1	Col2A1	MMP1	CTR	CASR	ER-L	ER-L	DSPP
		Sp1 G>T	6846C> A	-1607 insG	C1377T	A986S	Pvu II - 397C >T (PvuII)	Xba	g.49C>T
1	Генерализованный пародонтит, множественный кариес	GG	CC	Aa	TT	AA	pp	xx	CC
2	Генерализованный гингивит, множественный кариес, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата	GG	AA	Aa	TT	AA	Pp	Xx	CC
3	Генерализованный пародонтит, средний кариес	GG	CC	Aa	TT	AA	pp	xx	CC
4	Множественный кариес, пародонтит II ст., диабет	GT	CC	Aa	TT	AA	pp	xx	CC
5	Генерализованный гингивит, множественный кариес	GG	AA	Aa	TT	AA	Pp	Xx	CC
6	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата (артроз)	GG	AA	Aa	CT	AA	Pp	Xx	
7	Множественный кариес, пародонтоз, диабет	GT	CC	Aa	TT	AA	Pp	Xx	CC
8	Средний кариес, пародонтит I ст.	GT	AA	Aa	CT	AA	Pp	Xx	CC
9	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., нарушения опорно-двигательного аппарата (артроз)	GG	CC	Aa	CT	AA	Pp	Xx	CC
10	Генерализованный гингивит, средний кариес, сухость во рту	GG	AA	Aa	TT	AA	Pp	Xx	CC

В табл. 2 представлены функционально-значимые полиморфизмы генов метаболизма костной ткани.

У трети исследованных рабочих выявлено гетерозиготное состояние гена COL1A1 Sp1. Данному генотипу G/T характерны формы несовершенного остеогенеза. В исследуемой выборке пациентов у половины выявлено наличие функционально неполноценного генотипа A/A в гене COL2A1 6846C>A. Т.е. дан-

ные рабочие с большей или меньшей вероятностью имели предрасположенность к воспалительно-дистрофическим изменениям в тканях.

В исследуемой группе рабочих выявлен также гетерозиготный полиморфизм гена MMP1, что приводит к повышенному расщеплению белков межклеточного матрикса и, как следствие, – деструкции тканей поддерживающего аппарата зуба.

В изучаемой выборке рабочих ген рецептора

кальцитонина CALCR C1377T представлен в мутантной Т/Т и гетерозиготной формах С/Т. Это обычно сопровождается нарушением процессов минерализации костного матрикса, что может способствовать развитию кариеса. В данном исследовании мутаций гена кальций-чувствительного рецептора (CaSR) не выявлено. Не выявлено мутаций и в гене DSPP. Мутации этого гена ответственны за основные дефекты дентина, наблюдаемые при несовершенном дентиногенезе (DGI).

Кроме того, были изучены функционально значимые полиморфизмы провоспалительных генов TNF G(-308)A (rs1800629), IL-10 -1082G/A [6] (табл. 3).

Таблица 3

### Полиморфизм генов цитокинов

	клиника	IL-10	TNF
		-1082G/A	-308G/A
1	Генерализованный пародонтит, множественный кариес	AA	GG
2	Генерализованный гингивит, множественный кариес, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата	AA	GG
3	Генерализованный пародонтит, средний кариес	AA	GG
4	Множественный кариес, пародонтит II ст., диабет	AA	GG
5	Генерализованный гингивит, множественный кариес	AA	GG
6	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата (артроз)	GG	GG
7	Множественный кариес, пародонтоз, диабет	GG	GG
8	Средний кариес, пародонтит I ст.	AA	GG
9	Множественный кариес, пародонтит II-III ст., нарушения опорно-двигательного аппарата (артроз)	GG	GG
10	Генерализованный гингивит, средний кариес, сухость во рту	AA	GG

Как видно, в изучаемой группе рабочих третья часть их имела аллельный вариант полиморфизма-1082 G/ -1082 G гена IL-10, обуславливающий высокий уровень интерлейкина. У большей части рабочих выявлен аллельный вариант -1082 A/ -1082 A гена IL-10.

**Выводы.** Для исключения или снижения вероятности влияния неблагоприятного производственного фактора, провоцирующего развитие основных стоматологических заболеваний, очевидно, необходима разработка методов профилактики их, основанных на изучении наследственной и приобретенной предрасположенности к ним.

### Список литературы

1. **Методология** оценки профессионального риска в медицине труда / Н. Ф. Измеров, Э. И. Денисов, Н. Н. Молодкина, Г. К. Родионова // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 11. – С. 20–21.
2. **Полиморфизм** генов семейства глутатион-S-трансферазы (GST) при бронхиальной астме у детей / Л. А. Желенина, Т. Э. Иващенко, Н. С. Ефимова [и др.] // Аллергология. – 2003. – № 2. – С. 13–16.
3. **Геном человека** и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / [Баранов В. С., Е. Баранова В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В.]. – Санкт-Петербург, 2000. – 272 с.
4. **Измеров Н. Ф.** Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 1. – С. 1–7.
5. **Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia** / R. K. Saiki, S. Scharf, F. Faloona [et al] // Science. – 1985. – № 230(4732). – P. 1350–1354.
6. **Genetic variants of TNF-[FC12]a, IL-1beta, IL-4 receptor [FC12]a-chain, IL-6 and IL-10 genes are not risk factors for sepsis in**

low-birth-weight infants / A. Treszl, I. Kocsis, M. Szathmári [et al.] // Biology of the Neonate. – 2003. – № 83(4). – P. 241–245.

### REFERENCES

1. **Izmerov N.F., Denisov E.I., Molodkina N.N., Rodionova G.K.** Methodology for assessing of occupational exposure in occupational medicine. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2001; 11: 20–21.
2. **Zhelenina L.A., Ivashchenko T.E., Efimova N.S., Orlov A.V., Ramenskaya I.P., Sideleva O.G.** Gene polymorphism glutathione-S-transferase (GST) with bronchial asthma in children. *Allergologiya*. 2003; 2: 13–16.
3. **Baranov B.C., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V.** *Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti»*. Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu [The human genome and genes "predisposition". Introduction to predictive medicine]. Sankt-Peterbur, 2000: 272.
4. **Izmerov N.F.** Health care of workers and prevention of occupational diseases at the present stage. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002; 1:1–7.
5. **Saiki R.K., Scharf S., Faloona F., Mullis K.B., Horn G.T., Erlich H.A., Arnheim N.** Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985; 230(4732): 1350–1354.
6. **Treszl A., Kocsis I., Szathmári M., Schuler A., Héninger E., Tulassay T., Vásárhelyi B.** Genetic variants of TNF-[FC12]a, IL-1beta, IL-4 receptor [FC12]a-chain, IL-6 and IL-10 genes are not risk factors for sepsis in low-birth-weight infants. *Biology of the Neonate*. 2003; 83(4): 241–245.

Поступила 03.11.14

